

(5)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Int. Cl. 2:

C 07 C 69-95
C 07 C 61-36
C 07 C 103-19
A 61 K 31-215
A 61 K 31-16
A 61 K 31-395

(11)

Offenlegungsschrift 25 05 106

(21)

Aktenzeichen: P 25 05 106.3

(22)

Anmeldetag: 7. 2. 75

(43)

Offenlegungstag: 21. 8. 75

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

14. 2. 74 Schweiz 2094-74

(54)

Bezeichnung: Neue hydroaromatische Verbindungen

(71)

Anmelder: CIBA-GEIGY AG, Basel (Schweiz)

(74)

Vertreter: Dinne, E., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat., Patentanw., 2800 Bremen

(72)

Erfinder: Haas, Georges, Dr.; Rossi, Alberto, Dr.; Oberwil (Schweiz)

CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel

CIBA-GEIGY

2505106

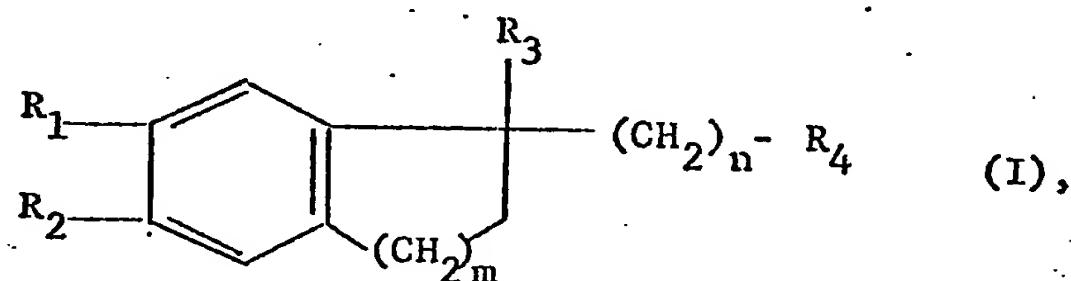
Case 4-9284/+

Deutschland

DR. ERLEND DINNÉ
PATENTANWALT
28 BREMEN
UHLANDSTRASSE 25

Neue hydroaromatische Verbindungen

Gegenstand der Erfindung sind neue hydroaromatische Verbindungen der allgemeinen Formel I



509834 / 1034

worin einer der beiden Reste R_1 und R_2 den Acylrest einer Carbonsäure aromatischen Charakters und der andere Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff, Alkyl oder Hydroxyalkyl bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxyl bedeutet, m 1 oder 2 bedeutet und n 0 oder 1 bedeutet, in freier Form oder in Form ihrer Salze, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate sowie die Verwendung derselben.

Der Acylrest einer Carbonsäure aromatischen Charakters R_1 oder R_2 ist z.B. ein Rest der Formel $R-CO-$, worin R einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Rest aromatischen Charakters bedeutet und unter einem solchen ein gegebenenfalls substituierter, gegebenenfalls ein oder mehr als ein Heteroatom enthaltender aromatischer Rest zu verstehen ist. Ein gegebenenfalls ein oder mehr als ein Heteroatom enthaltender aromatischer Rest ist beispielsweise ein bicyclischer, vorzugsweise jedoch moncyclischer, Aryl- bzw. Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringgliedern, wobei ein Heteroarylrest vorzugsweise ein Heteroatom, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthält. Als Substituenten von R sind insbesondere Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy oder Aethoxy, Halogen, wie Chlor, Brom oder Fluor und/oder Trifluormethyl zu nennen.

Somit kommt als bevorzugter Acylrest aromatischen Charakters

insbesondere gegebenenfalls mehr- oder vor allem einfach durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Fluor, oder Trifluormethyl substituiertes, vorzugsweise jedoch unsubstituiertes Thenoyl, Pyridoyl oder speziell Benzoyl in Betracht.

Alkyl ist beispielsweise geradkettiges oder verzweigtes sowie in beliebiger Stellung gebundenes Niederalkyl mit 1-7, insbesondere 1-4, Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise geradkettiges oder verzweigtes sowie in beliebiger Stellung gebundenes Heptyl, Hexyl, Pentyl sowie insbesondere n-, sek.-, iso- oder tert.- Butyl, Isopropyl, Propyl, Aethyl und Methyl.

Verestertes Hydroxy ist beispielsweise eine mit einer Carbonsäure, vorzugsweise mit einer Niederalkancarbonsäure mit bis zu 7, insbesondere mit 2-4, Kohlenstoffatomen, veresterte Hydroxylgruppe. Als Beispiele für verestertes Hydroxy R₁ oder R₂ seien Caproyloxy, Valeroxyloxy, Isovaleroxyloxy sowie insbesondere Butyryloxy, Propionyloxy und Acetoxy genannt.

Veräthertes Hydroxy ist beispielsweise Niederalkoxy mit 1-7, insbesondere mit 1-4, Kohlenstoffatomen wie z.B. geradkettiges oder verzweigtes Heptyloxy, Hexyloxy, Pentyloxy sowie n-, sek.-, iso- oder tert.- Butoxy, Isopropoxy, Propoxy, Aethoxy und Methoxy.

Hydroxyalkyl ist beispielsweise Hydroxyniederalkyl, vorzugsweise Monohydroxyniederalkyl mit 1-7, insbesondere mit 1-4, Kohlenstoffatomen, wobei sich die Hydroxygruppe vorzugsweise

in α -Stellung befindet. Als Beispiele für Hydroxyalkyl R₃ sei vor allem Hydroxymethyl genannt.

Verestertes Carboxyl ist beispielsweise mit einem gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatom(e) unterbrochenen Alkohol aliphatischen Charakters verestertes Carboxyl, wobei unter einem Alkohol aliphatischen Charakters ein Alkohol zu verstehen ist, dessen mit der esterbildenden Hydroxygruppe verbundenes Kohlenstoffatom nicht Teil eines aromatischen Systems ist. Ein gegebenenfalls substituierter, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatom(e) unterbrochener Alkohol aliphatischen Charakters ist beispielsweise ein gegebenenfalls durch einen Aryl- oder Heteroarylrest, der auch durch Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder durch Niederalkoxy oder Hydroxy substituiertes Alkanol.

Niederalkoxyalkanole sind z.B. Niederalkoxyniederalkane, die im Niederalkylteil 1-7, insbesondere 1-4, und im Niederalkylenteil 2-4, insbesondere 2, Kohlenstoffatome enthalten. Beispielsweise seien Aethoxyäthanol und Methoxyäthanol genannt.

Im Arylteil gegebenenfalls substituierte Aralkanole sind beispielsweise im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl und/oder Niederalkoxy mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Methoxy oder Aethoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, und/oder Trifluormethyl substituierte α - oder

β -Phenylniederalkanole mit 1-4, insbesondere 1 - 3, Kohlenstoffatomen im Niederalkylenteil. Beispielsweise seien gegebenenfalls wie angegeben substituierte 2-Phenylpropanole, 1- oder 2-Phenyläthanole, wie Phenäethylalkohol, und Benzylalkohole genannt.

Im Heteroarylteil gegebenenfalls substituierte Heteroarylalkanole sind beispielsweise im Pyridylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Niederalkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl oder Methoxy, substituierte vorzugsweise jedoch unsubstituierte Pyridylniederalkanole mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise einem Kohlenstoffatom, im Niederalkylteil. Beispielsweise seien (2-Pyridyl)methanol, (4-Pyridyl)methanol und (2-Pyridyl)äthanol genannt.

Hydroxyalkanole sind beispielsweise Hydroxyniederalkanole, die eine oder mehrere, vorzugsweise 1-3, Hydroxygruppen aufweisen und im Niederalkylenteil 2-4, insbesondere 2 oder 3, Kohlenstoffatome enthalten. Beispielsweise seien Propylenglykol, Aethylenglykol und Glycerin genannt.

Unsubstituierte Alkanole sind beispielsweise geradkettige oder verzweigte Niederalkanole mit 1-7, insbesondere mit 1-4, Kohlenstoffatomen, wie eines der isomeren Heptanole, Hexanole, Pentanole oder Butanole, Isopropanol, Propanol, Aethanol oder Methanol.

Amidiertes Carboxyl enthält als Aminogruppe eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe.

Sekundäre Aminogruppen sind beispielsweise durch die Hydroxy- oder Aminogruppe oder durch gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl substituierte Aminogruppen. Substituierte Niederalkylaminogruppen sind vorzugsweise durch Niederalkoxy oder Mono- oder Diniederalkylamino substituierte Niederalkylaminogruppe mit im Alkylteil 1-4, insbesondere 1 oder 2, und im Alkylenteil 2-4, insbesondere 2, Kohlenstoffatomen. Unsubstituiertes Niederalkylamino kann geradkettig oder verzweigt sein und enthält beispielsweise 1-7, insbesondere 1-4, Kohlenstoffatome. Als sekundäre Aminogruppen seien beispielsweise Hydroxylamino, Hydrazino, Dimethylaminoäthylamino, Diäthylaminoäthylamino, Äthoxyäthylamino, Butylamino, Isopropylamino, Propylamino, Aethylamino und Methylamino genannt.

Tertiäre Aminogruppen sind beispielsweise durch zwei gleiche oder verschiedene Niederalkylreste mit 1-7, insbesondere mit 1-4, Kohlenstoffatomen oder durch gegebenenfalls durch ein Heteroatom, wie Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff, unterbrochene, zusammen mit dem Amino-Stickstoffatom einen 4-7, insbesondere 5- oder 6-gliedrigen, Ring bildendes, geradkettiges oder verzweigtes Niederalkylen mit 4-9, insbesondere 5-8, Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppen. Als tertiäre Aminogruppen seien beispielsweise gegebenenfalls C-niederalkylierte Thiomorpholino-, Piperazino-, Piperidino-, Pyrrolidino-, Morpholino-, N'-Niederalkyl-, wie N'-Methyl-

oder N'-Aethyl-, piperazinoreste sowie Dimethylamino, Diäthylamino, Aethylmethylamino und Dipropylamino genannt.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, vor allem eine antipyretische und eine antiinflammatorische Wirkung. So zeigen sie beispielsweise im Hefefiebertest bei oraler Gabe in einer Dosis von 3 - 30 mg/kg an der Ratte eine deutliche antipyretische Wirkung sowie im Kaolinoedemtest bei oraler Gabe in einer Dosis von 3 - 100 mg/kg eine deutliche antiinflammatorische Wirkung. Die Verbindungen können daher als Antiphlogistica, bzw. Antirheumatica, Antipyretica und milde Analgetica Verwendung finden.

Die Erfindung betrifft in erster Linie:

Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der beiden Reste R_1 und R_2 einen Rest der Formel $R-CO-$ bedeutet, worin R einen gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Benzoyl-, Pyridoyl- oder Thenoylrest darstellt und der andere Wasserstoff oder gegebenenfalls mit einer Niederalkancarbon-säure verestertes oder mit einem Niederalkanol veräthertes Hydroxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet; R_3 Wasserstoff, Niederalkyl oder α -Hydroxyniederalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_4 eine gegebenenfalls durch ein Niederalkanol, das durch einen gegebenenfalls durch Niederalkoxy, Niederalkyl, Halogen- und/oder Trifluormethyl substituierten Arylrest durch einen gegebenenfalls durch Nie-

2505106

-8-

deralkyl oder Niederalkoxy substituierten Heteroarylrest, durch Niederalkoxy oder durch Hydroxy substituiert ist, veresterte Carboxylgruppe oder als Aminogruppe eine Diniederalkylaminoniederalkylaminogruppe, Hydroxylamino, Hydrazino, eine Mono- oder Diniederalkylaminogruppe oder eine gegebenenfalls C-niederalkylierte Thiomorpholino-, Piperidino-, Pyrrolidino- oder N'-Niederalkylpiperazinogruppe aufweisende amidierte Carboxylgruppe bedeutet, und n 0 oder 1 und m 1 oder 2 bedeutet.

Die Erfindung betrifft insbesondere:

Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der beiden Reste R_1 und R_2 einen Rest der Formel $R-CO-$ bedeutet, worin R einen gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Benzoyl-, Pyridoyl- oder Thenoylrest darstellt und der andere Wasserstoff, gegebenenfalls mit einer Niederalkancarbonsäure mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verestertes oder mit einem Niederalkanol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen veräthertes Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_4 gegebenenfalls durch ein Niederalkanol, welches auch durch einen gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Chlor und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Pyridylrest, durch Niederalkoxy oder Hydroxy substituiert sein kann, verestertes oder als Aminogruppe Hydroxylamino, Hydrazino oder eine gegebenenfalls N-mono- oder N,N-diniederalkylierte Aminogruppe aufweisende amidierte Carboxylgruppe bedeutet, n 0 oder 1 ist und m 1 oder 2 ist.

509834 / 1034

Die Erfindung betrifft vor allem:

Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Chlor und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, Thenoyl oder Pyridoyl und der andere Wasserstoff, Acetoxy oder Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet, R_4 gegebenenfalls mit einem Niederalkoxyäthanol, wie Methoxy- oder Aethoxyäthanol, einem Phenylniederalkanol, wie Phenäthyl- oder Benzylalkohol, einem Pyridylmethanol, einem Hydroxyniederalkanol, wie Aethylenglykol, Propylenglykol oder Glycerin, oder einem Niederalkanol mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen verestertes Carboxyl oder Carbamyl bedeutet, n 0 oder 1 ist und m 1 ist.

Die Erfindung betrifft speziell:

Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Niederalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy oder Methyl, Trifluormethyl oder Halogen, wie Chlor, einfach substituiertes Benzoyl und der andere Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet, R_4 gegebenenfalls mit einem Niederalkanol mit 1-4 Kohlenstoffatomen verestertes Carboxyl bedeutet, n 0 ist und m 1 ist.

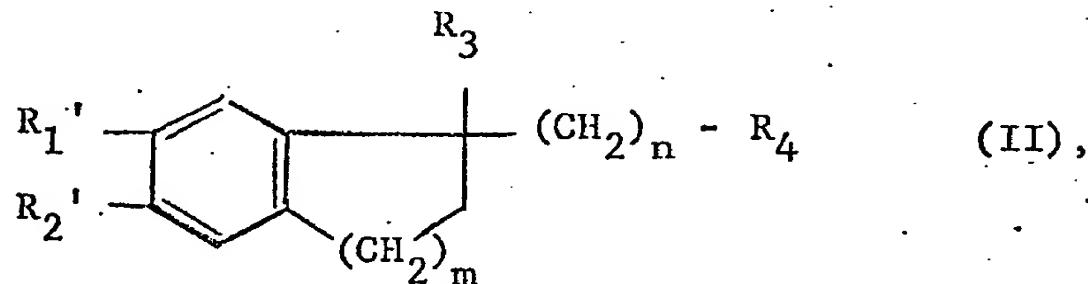
Die Erfindung betrifft namentlich:

Die in den Beispielen genannten Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die neuen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

509834/1034

So kann man beispielsweise so vorgehen, dass man in eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin einer der Reste R_1' und R_2' für Wasserstoff steht und der andere Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy R_1 oder R_2 oder einen von einer Carbonsäure aromatischen Charakters abgeleiteten Acyloxyrest R_2O oder R_1O bedeutet, und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, den Acylrest R_2 oder R_1 einer Carbonsäure aromatischen Charakters einführt.

Die Einführung des Acylrestes R_2 oder R_1 kann in an sich bekannter Weise erfolgen, beispielsweise durch C-Acylierung.

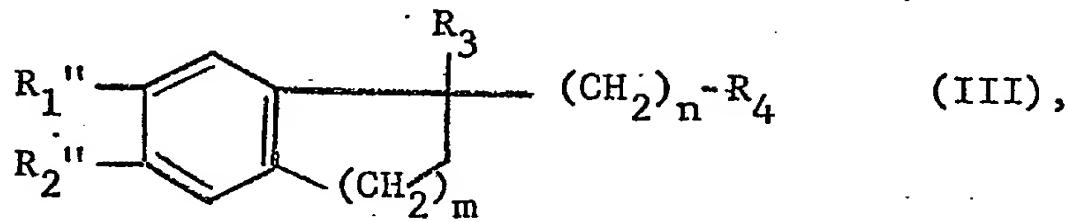
Die C-Acylierung kann in üblicher, insbesondere in der aus Literatur für analoge Reaktionen bekannten Weise durchgeführt werden, ausgehend von Verbindungen der Formel II, worin einer der Reste R_1' und R_2' für Wasserstoff und der andere für Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy R_1 oder R_2 steht, durch Umsetzung mit einer vorzugsweise funktionell abgewandelten Carbonsäure aromatischen Charakters der Formel R_2-OH oder R_1-OH oder ausgehend von einer Verbindung der Formel II, worin einer der Reste R_1' und R_2' Wasserstoff und der andere ein von einer Carbonsäure aromatischen

Charakters abgeleiteten Acyloxyrest R_2O- oder R_1O- ist, durch zu Hydroxyverbindungen (R_1 oder $R_2 = OH$) führende Umlagerung.

Gegebenenfalls funktionell geeignet abgewandelte Carbonsäuren R_2-OH bzw. R_1-OH sind beispielsweise diese selbst oder die Nitrile vorzugsweise jedoch Anhydride derselben, wie die Anhydride derselben oder gemischte Anhydride derselben mit anderen organischen Säuren, z.B. mit Niederalkan-carbon- oder organischen Sulfonsäuren, oder vor allem mit anorganischen Säuren, z.B. mit Halogenwasserstoffsäuren, z.B. mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure.

Die obengenannte Umsetzung einer gegebenenfalls funktionell geeignet abgewandelten Carbonsäure mit einer Verbindung der Formel II bzw. deren Umlagerung zu Verbindungen der Formel I kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie einer Lewis-säure, z.B. eines geeigneten Metallhalogenides, wie von Aluminiumchlorid oder -bromid, Bortrifluorid, Zinkchlorid oder Antimontrichlorid, oder einer starken Protonensäure, wie Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittels, wie einem Halogenkohlenwasserstoffes, z.B. in Chlorbenzol, Tetrachlormethan, Dichlormethan oder Tetrachloräthan, in Schwefelkohlenstoff oder Nitrobenzol, erforderlichenfalls unter Energiezufuhr, z.B. thermisch bei einer Reaktions-temperatur zwischen 0 und 150°, vorzugsweise 0-100°, und/oder, z.B. bei der Umlagerung von Verbindungen der Formel II, worin einer der Reste R_1' und R_2' Wasserstoff und der andere eine Acyloxygruppe R_2O- oder R_1O- ist, photochemisch.

Die neuen Verbindungen kann man ferner dadurch erhalten, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel III



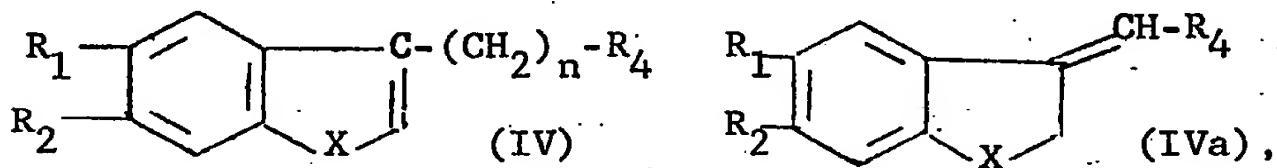
worin einer der Reste R_1'' und R_2'' Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy ist und der andere einen zu dem Acylrest R_2 oder R_1 einer Carbonsäure aromatischen Charakters oxidierbaren Rest Y bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, den Rest Y zu dem Acylrest R_2 oder R_1 einer Carbonsäure aromatischen Charakters oxydiert.

Ein zu dem Acylrest R_2 oder R_1 einer Carbonsäure aromatischen Charakters oxidierbarer Rest Y ist beispielsweise ein entsprechender Aryl- bzw. Heteroarylhydroxymethylrest, z.B. der Formel $R-\text{CH}(\text{OH})-$, worin R die angegebene Bedeutung hat.

Die Oxydation kann in üblicher Weise durchgeführt werden, beispielsweise mittels eines üblichen Oxidationsmittels, z.B. mit einem anorganischen Oxidationsmittel, wie mit einem Komplex aus Dimethylsulfoxid und Chlor in Gegenwart eines tertiären Amins, z.B. von Triäthylamin, oder mit Natriumperjodat, vorzugsweise in Gegenwart von Rutheniumoxid und von Wasser, mit einem Kupfer-(II)-Salz, z.B. mit Kupfer-(II)-acetat oder -sulfat, mit Wismutoxid, Mangandioxid

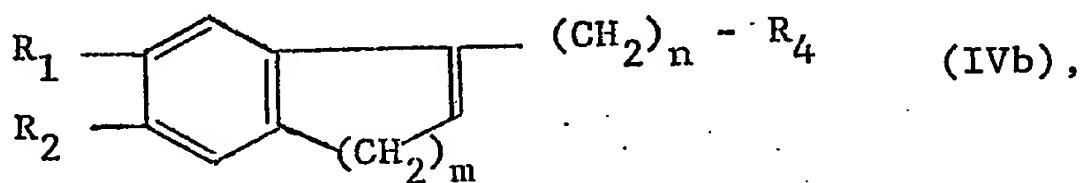
oder vor allem Chromsäure oder Chromtrioxid, vorteilhaft in einem gegenüber dem verwendeten Oxidationsmittel inerten Lösungsmittel, z.B. in einer Niederalkan carbonsäure, wie Essigsäure, oder in Pyridin, Chinolin oder ähnlichen heterocyclischen Basen, oder mit organischen Oxidationsmitteln, z.B. mit N-Chlorsuccinimid in Gegenwart eines Dialkylsulfides, wie von Dimethylsulfid, oder mit Hypohalogeniten, beispielsweise mit tert.-Butylhypochlorit, oder halogenierten Chinonen, beispielsweise mit Chloranil, oder insbesondere mit Aldehyden oder vor allem Ketonen, beispielsweise mit Niederalkanonen, Cycloalkanonen oder Chinonen, wie Aceton, Cyclohexanon oder Benzochinon, in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, wie Metallsalzen, insbesondere Aluminiumsalzen, von verzweigten niederen Alkanolen oder Phenolen, beispielsweise mit Aluminiumisopropylat, Aluminiumtert.-butylat oder Aluminiumphenolat, auch hierbei vorzugsweise in einem Lösungsmittel, insbesondere einem Ueberschuss des verwendeten Ketons und/oder des dem verwendeten Metallalkoholat entsprechenden Alkohols. Bei der Durchführung der Oxidation ist jedoch darauf zu achten, dass andere oxidierbare Gruppen nicht angegriffen werden.

Die neuen Verbindungen können weiterhin dadurch erhalten werden, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel IV bzw. IVa



worin X eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_m-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, die Doppelbindung(en) in α , β -Stellung zu $-\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$ bzw. zu R_4 in Verbindungen (IVa) und/oder gegebenenfalls im Rest X reduziert.

Beispielsweise kann man so vorgehen, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel IVb



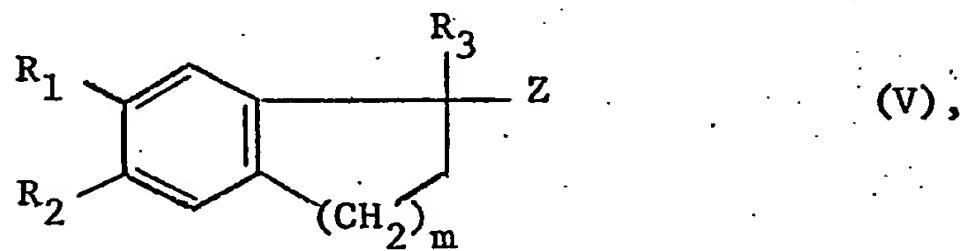
worin R_1 , R_2 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, die Doppelbindung in α,β -Stellung zu $-(CH_2)_n-R_4$ bzw. zu R_4 reduziert.

Die Reduktion kann in üblicher Weise durchgeführt werden, z.B. durch katalytische Hydrierung, wobei man in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. eines Palladium-, Platin oder Nickelkatalysators, wie von Palladium auf Kohle oder auf Calciumcarbonat, Platinoxid oder Raney-Nickel, katalytisch aktivierten Wasserstoff bis zur Aufnahme der stöchiometrisch ungefähr erforderlichen Menge einwirken lässt, vorzugsweise bei erhöhtem Wasserstoffdruck und normaler oder insbesondere erhöhte Temperatur, vorteilhaft in einem unter den Hydrierungsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Aethanol, Methanol, Essigsäure oder Dioxan. In Betracht kommen insbesondere Drücke bis zu 150 Atü und Temperaturen zwischen Raumtemperatur und ca. 150°C.

509834 / 1034

Insbesondere bei Vorliegen von Halogenatomen ist im weiteren auch die Hydrierung in Gegenwart von Platinoxid vorteilhaft, z.B. in Aethanol, Methanol oder vorzugsweise in Eisessig und bei normalen oder höchstens mässig erhöhten Temperaturen und Drucken.

Die neuen Verbindungen kann man weiterhin herstellen, indem man in einer Verbindung der allgemeinen Formel V



worin Z einen in eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$ überführbaren Rest bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, Z in eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$ überführt.

Ein in eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$ überführbarer Rest Z ist beispielsweise ein solcher der Formel $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}'$, worin Z' eine von veresterten oder amidierten Carboxylgruppen R_4 verschiedene funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, eine Styrylgruppe, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxycarbonylgruppe oder die gegebenenfalls in Hydratform vorliegende Formylgruppe bedeutet.

Von veresterten oder amidierten Carboxylgruppen verschiedene funktionell abgewandelte Carboxylgruppen Z' sind beispielsweise solche der Formel $-\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$ worin Z_1 , Z_2 und Z_3 für Halogen, wie Chlor oder Brom, oder gemeinsam für die Nitrilogruppe stehen oder Z_1 und Z_2 gemeinsam für die Oxo- oder

2505106

Iminogruppe stehen und Z_3 eine veresterte oder, sofern $Z_1 + Z_2$ Imino bedeuten, verätherte Hydroxylgruppe bedeutet. Als in Gruppen der Formel $-\text{CH}_2-\text{R}_4$ überführbare Gruppe ist ferner die Gruppe der Formel $-\text{C}=\text{C}=0$ zu nennen.

Verätherte Hydroxygruppen Z_3 sind beispielsweise mit niederen Alkanolen, wie Methanol oder Aethanol, oder mit niederen Alkandiolen, wie Aethylenglykol oder einem Propylenglykol, verätherte Hydroxylgruppen.

Veresterte Hydroxylgruppen Z_3 sind beispielsweise mit starken anorganischen oder organischen Säuren, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. mit Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder einer starken organischen Sulfonsäure, z.B. mit Benzol-, p-Toluol-, p-Brombenzol-, Methan-, Aethan- oder Aethensulfonsäure, oder auch mit Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. mit Essigsäure, veresterte Hydroxylgruppen.

Die Ueberführung einer von veresterten oder amidierten Carboxylgruppen R_4 verschiedenen funktionell abgewandelten Carboxylgruppe Z' in Gruppen der Formel R_4 und der Gruppe der Formel $-\text{C}=\text{C}=0$ in solche der Formel $-\text{CH}_2\text{R}_4$ kann in üblicher, insbesondere in der aus der Literatur für analoge Reaktionen beschriebenen Weise erfolgen, beispielsweise durch Solvolyse, d.h. Hydrolyse (Umsetzung mit Wasser), Alkoholyse (Umsetzung mit einem Alkohol) oder Aminolyse (Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin).

509834 / 1034

2505106

Durch Hydrolyse kann man beispielsweise die Gruppe der Formel $-C=C=O$ in die Carboxymethylgruppe oder eine funktionell abgewandelte Carboxylgruppe Z' in die freie Carboxylgruppe oder eine Cyanogruppe Z' , worin Z' für eine Gruppe $-CZ_1Z_2Z_3$ und Z_1 , Z_2 und Z_3 gemeinsam für die Nitrilogruppe stehen, in die Carbamoylgruppe R_4 oder eine Iminoäthergruppe Z' der Formel $-CZ_1Z_2Z_3$, worin Z_1 und Z_2 gemeinsam für die Iminogruppe stehen und Z_3 eine verätherte Hydroxylgruppe bedeutet, in veresterte Carboxylgruppen R_4 überführen. Die Hydrolyse kann in üblicher Weise durchgeführt werden, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer Carbonsäure, z.B. von Essigsäure, und bei der Hydrolyse einer Cyanogruppe Z' zur freien Carboxylgruppe erforderlichenfalls unter Zusatz von salpetriger Säure.

Durch Alkoholyse kann man beispielsweise eine Säureanhydridgruppierung Z' , worin Z' die Gruppe $-CZ_1Z_2Z_3$ ist, Z_1 , Z_2 und Z_3 die Nitrilogruppe bedeuten oder Z_1 und Z_2 gemeinsam für die Oxogruppe stehen und Z_3 eine veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, in eine veresterte Carboxylgruppe R_4 oder die Ketengruppe der Formel $-C=C=O$ in eine veresterte Carboxymethylgruppe $-CH_2-R_4$ überführen.

509834 / 1034

Die Alkoholyse kann in üblicher Weise durchgeführt werden, beispielsweise in Gegenwart eines basischen Mittels, wie eines Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kaliumalkoholates, oder einer anorganischen Base, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat oder von Calciumcarbonat, oder einer organischen Stickstoffbase, z.B. von Triäthylamin oder Pyridin, oder ausgehend von Nitrilen von Hydrohalogeniden von Stickstoffbasen, z.B. von Ammoniumchlorid oder Pyridiniumbromid, in Gegenwart einer etwa äquimolekularen Wassermenge, erforderlichenfalls bei erhöhter Temperatur.

Durch Aminolyse kann man beispielsweise eine Säure-anhydridgruppierung Z' , worin Z' die Gruppe $-CZ_1Z_2Z_3$ ist, Z_1 und Z_2 gemeinsam für die Oxogruppe stehen und Z_3 eine veresterte Hydroxygruppe bedeutet in eine amidierte Carboxylgruppe R_4 oder die Ketengruppe $-C=C=O$ in eine amidierte Carboxymethylgruppe $-CH_2-R_4$ überführen.

Die Aminolyse kann in an sich bekannter Weise erfolgen, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer anorganischen Base z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat oder von Calciumcarbonat, oder einer Stickstoffbase, wie eines Ueberschusses des für die Aminolyse verwendeten Ammoniaks bzw. Amins oder einer tertiären organischen Stickstoffbase, z.B. von Triäthylamin oder Pyridin, erforderlichenfalls bei erhöhter Temperatur.

Eine gegebenenfalls in Hydratform vorliegende Formylgruppe, die Styrylgruppe oder eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte, z.B. veresterte, Carboxycarbonylgruppe kann beispielsweise durch Oxydation in die freie Carboxylgruppe überführ werden.

Die Oxydation einer Styrylgruppe, Carboxycarbonylgruppe oder gegebenenfalls in Hydratform vorliegenden Formylgruppe Z' zur freien Carboxylgruppe kann in üblicher Weise durchgeführt werden, beispielsweise mittels eines üblichen Oxydationsmittels, z.B. mit einem anorganischen Oxydationsmittel, wie mit Silbercarbonat, vorteilhaft auf einer oberflächlichen-aktiven Substanz, z.B. auf Kieselgur, oder mit Natriumperjodat, vorzugsweise in Gegenwart von Ruthenium-oxid und von Wasser, mit einem Kupfer-(II)-Salz z.B. von Kupfer-(II)-acetat oder -sulfat, mit Wismutoxid, Mangandioxid oder vor allem Kaliumpermanganat, Chromsäure oder Chromtrioxid, vorteilhaft in einem gegenüber dem verwendeten Oxydationsmittel inerten Lösungsmittel, z.B. in einer Niederalkancarbonsäure, wie Essigsäure, oder in Pyridin, Chinolin oder ähnlichen heterocyclischen Basen oder mit organischen Oxydationsmitteln, z.B. mit N-Chlorsuccinimid in Gegenwart eines Dialkylsulfides, wie von Dimethylsulfid, oder mit Hypohalogeniten, beispielsweise mit tert.-Butylhypochlorit. Gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxycarbonylgruppen werden vorteilhaft mit alkalischem Wasserstoffperoxid, z.B. gemäss der Deutschen Offenlegungsschrift 2404159, oxydiert, wobei funktionell abgewandelte

509834 / 1034

Carboxycarbonylgruppen zunächst zu der freien Carboxycarbonylgruppe hydrolysiert werden.

In erhaltenen Verbindungen kann man im Rahmen der Definition der Endstoffe Substituenten einführen umwandeln oder abspalten.

So kann man beispielsweise freie, veresterte und amidierte Carboxylgruppen R_4 ineinander überführen.

So kann man eine freie Carboxylgruppe R_4 durch Umsetzung mit einem Alkohol oder einem reaktionsfähigen Derivat eines Alkohols, wie einem Carbon- oder Kohlensäureester, z.B. einem Niederalkancarbonsäureester oder dem Carbonat, oder einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester, z.B. dem Chlor- oder Bromwasserstoffsäure-, Schwefelsäure-, Benzolsulfonsäure-, Toluolsulfonsäure- oder Methansulfonsäureester, eines Alkohols oder einem davon abgeleiteten Olefin, zu einer veresterten Carboxylgruppe R_4 verestern.

Die Umsetzung mit einem Alkohol kann in üblicher Weise erfolgen, vorteilhaft in Gegenwart eines sauren Katalysators wie einer Protonensäure, z.B. von Chlor- oder Bromwasserstoff- Schwefel-, Phosphor-, Bor-, Benzolsulfon- und/oder Toluolsulfonsäure, oder einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid-Aetherat, in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere einem Ueberschuss des eingesetzten Alkohols und erforderlichenfalls in Gegenwart eines wasserbindenden

Mittels und/oder unter destillativer, z.B. azeotroper, Entfernung des Reaktionswassers und/oder bei erhöhter Temperatur.

Die Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Derivat eines Alkohols kann in üblicher Weise durchgeführt werden, ausgehend von einem Carbon- oder Kohlensäureester beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie eines der genannten, in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Aether, z.B. in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, z.B. wie in Benzol oder Toluol, oder einem Halogenkohlenwasserstoff, z.B. in Tri- oder Tetrachloräthan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Methylenchlorid, oder einem Ueberschuss des eingesetzten Alkoholderivates oder des entsprechenden Alkohols, erforderlichenfalls unter, z.B. azeotroper, Abdestillation des Reaktionswassers. Ausgehend von einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester setzt man die zu veresternende Säure vorteilhaft in Form eines Salzes, z.B. des Natrium- oder Kaliumsalzes, ein und arbeitet erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer anorganischen Base, z.B. von Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer tertiären organischen Stickstoffbase, z.B. von Triäthylamin oder Pyridin, in einem inerten Lösungsmittel, wie einer der vorstehenden tertiären Stickstoffbasen oder eines polaren Lösungsmittels, z.B. in Phosphorsäure-tris-(dimethylamid) und/oder bei erhöhter Temperatur.

Die Umsetzung mit einem Olefin kann beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid, einer Sulfonsäure, z.B. von Benzol-, Toluol- oder Methansulfonsäure, oder vor allem eines basischen Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Aether, z.B. in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, z.B. in einem Alkan, in Benzol oder Toluol, oder einem Halogenkohlenwasserstoff, z.B. in Tetra- oder Trichloräthan, Chloroform, Methylenechlorid oder Tetrachlorkohlenstoff, erfolgen.

Eine freie Carboxylgruppe R_4 kann ferner durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in üblicher Weise, beispielsweise unter Dehydratisierung des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z.B. durch azeotrope Destillation mit Benzol oder Toluol oder trockenes Erhitzen, in eine amidierte Carboxylgruppe R_4 überführt werden.

Die vorstehend beschriebenen Umwandlungen freier in veresterte oder amidierte Carboxylgruppen R_4 können aber auch so durchgeführt werden, dass man die erhaltene Säure der Formel I zunächst in üblicher Weise in ein reaktionsfähiges Derivat, z.B. mittels eines Halogenides des Phosphors oder Schwefels, wie Phosphortrichlorid oder -bromid, Phosphorpenta-

chlorid oder Thionylchlorid, in ein Säurehalogenid oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin in einen reaktiven Ester, d.h. Ester mit elektronenanziehenden Strukturen, wie den Ester mit Phenol, Thiophenol, p-Nitrophenol oder Cyanmethylalkohol, oder ein reaktives Amid, z.B. das von Imidazol oder 3,5-Dimethylpyrazol abgeleitete Amid, überführt und das erhaltene reaktionsfähige Derivat dann in üblicher Weise, z.B. wie vorstehend für die Alkoholyse oder Aminolyse von Gruppen Z' oder nachstehend für die Umesterung, Umamidierung bzw. gegenseitige Umwandlung veresterter und amidierte Carboxylgruppen R₄ beschrieben, mit einem Alkohol, Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin umsetzt.

Eine veresterte Carboxylgruppe R₄ kann in üblicher Weise, z.B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer Carbonsäure, z.B. von Essigsäure, zur freien Carboxylgruppe R₄ oder z.B. durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in eine amidierte Carboxylgruppe R₄ überführt werden.

Eine veresterte Carboxylgruppe R₄ kann ferner in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Metallsalz,

wie dem Natrium- oder Kaliumsalz, eines Alkohols oder mit diesem selbst in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer Carbonsäure, z.B. von Essigsäure, von Benzol- oder Toluolsulfonsäure oder einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid-Aetherat, zu einer anderen veresterten Carboxylgruppe R_4 umgeestert werden.

Eine amidierte Carboxylgruppe R_4 kann in üblicher Weise, z.B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure in die freie Carboxylgruppe R_4 umgewandelt werden.

In erhaltenen Verbindungen kann man weiterhin freie Hydroxygruppen und veresterte oder verätherte Hydroxygruppen R_1 oder R_2 ineinander umwandeln.

So kann man beispielsweise eine freie Hydroxylgruppe durch Umsetzung mit einer vorzugsweise funktionell abgewandelten Säure, z.B. Niederalkancarbonsäure, z.B. zu einer Niederalkanoyloxygruppe R_1 oder R_2 , verestern oder durch Umsetzung

mit einem Verätherungsmittel, z.B. mit einem Niederalkylierungsmittel, z.B. zu einer Niederalkoxygruppe R_1 oder R_2 , veräthern.

Eine funktionell abgewandelte Säure, z.B. Niederalkancarbonsäure, ist beispielsweise ein Anhydrid, wie das Anhydrid, z.B. ein Niederalkancarbonsäureanhydrid, ein Anhydrid mit einer Halogen-, wie der Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, z.B. ein Niederalkancarbonsäurechlorid oder -bromid, oder das innere Anhydrid, z.B. ein Niederalkylketen, ein reaktionsfähiger Ester, d.h. ein Ester mit elektronenanziehenden Strukturen, z.B. ein Niederalkancarbonsäurephenyl-, -(p-nitro)-phenyl- oder -cyanmethylester, oder ein reaktives Amid, z.B. ein N-Niederalkanoylimidazol oder -3,5-dimethyl-pyrazol.

Veräthernde Mittel sind beispielsweise reaktionsfähige veresterte Alkohole, wie mit einer Mineralsäure, z.B. mit Jod-, Chlor- oder Bromwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder organischen Sulfonsäure, z.B. mit p-Toluol-, p-Brombenzol-, Benzot-, Methan-, Aethan- oder Aethensulfonsäure, oder Fluorsulfonsäure veresterte Alkohole, sowie Diazolalkane. Als Niederalkylierungsmittel sind somit beispielsweise Niederalkylchloride, Jodide, -bromide, z.B. Methyljodid, Diniederalkylsulfate, z.B. Dimethyl- oder Diäthylsulfat oder Methylfluorosulfonat, Niederalkylsulfonate, wie Niederalkyl-, z.B. Methyl-, -p-toluol-, -p-brombenzol- -methan- oder -äthansulfonate, sowie Diazoalkane, z.B. Diazomethan, zu nennen.

Die Umsetzungen mit vorzugsweise funktionell abge-

509834 / 1034

wandelten Säuren bzw. mit Verätherungsmitteln, z.B. den vorstehend hervorgehobenen, kann in üblicher Weise durchgeführt werden, bei der Umsetzung mit Diazoalkanen in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Aether, z.B. in Diäthyläther, oder bei der Umsetzung von reaktionsfähigen veresterten Alkoholen beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer anorganischen Base, wie eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium-Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer tertiären oder quaternären Stickstoffbase, z.B. von Pyridin, α -Picolin, Chinolin, Triäthylamin, oder Tetraäthyl- oder Benzyltriäthylammoniumhydroxid, und/oder eines für die jeweilige Umsetzung üblichen Lösungsmittels, welches auch aus einem Ueberschuss des für die Veresterung verwendeten funktionellen Säurederivates, z.B. eines Niederalkansäureanhydrides oder-chlorides, oder für die Verätherung beispielsweise verwendeten Niederalkylhalogenides oder -sulfates, und/oder einer als basisches Kondensationsmittel verwendeten tertiären Stickstoffbase, z.B. aus Triäthylamin oder Pyridin, bestehen kann, erforderlichenfalls bei erhöhter Temperatur.

Empfehlenswert ist insbesondere die Methylierung mittels Methyljodid in Amylalkohol/Kaliumcarbonat bei Siedetemperatur, sowie die Acylierung mittels eines Niederalkansäureanhydrides bei $50-150^\circ$ oder mittels eines Niederalkanoylchlorides in Pyridin oder Pyridin/Triäthylamin bei Temperaturen zwischen -20 und $+100^\circ\text{C}$.

Umgekehrt kann man auch verätherte oder vor allem

veresterte Hydroxylgruppen R_1 oder R_2 , beispielsweise durch Hydrolyse, in die freie Hydroxygruppe umwandeln. Diese Umwandlungen können in üblicher Weise durchgeführt werden, bei der Hydrolyse beispielsweise in der eingangs für die Hydrolyse von funktionell abgewandelten Carboxylgruppen Z' zur freien Carboxylgruppe beschriebenen Weise. Die Umwandlung einer verätherten Hydroxylgruppe in eine freie Hydroxylgruppe kann jedoch auch zusammen mit der oben beschriebenen Acylierung von Ausgangsstoffen der Formel II erfolgen, die eine verätherte Hydroxygruppe R'_1 oder R'_2 enthalten. Unter drastischen Reaktionsbedingungen, z.B. bei Verwendung von Aluminiumchlorid als Katalysator, erhält man dabei neben oder anstelle von Endstoffen der Formel I, worin R_1 oder R_2 eine verätherte Hydroxylgruppe bedeutet, auch die entsprechenden Verbindungen, in denen eine freie Hydroxylgruppe R_1 oder R_2 vorliegt.

Die genannten Reaktionen können gegebenenfalls gleichzeitig oder nacheinander und in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden.

Die genannten Reaktionen werden in üblicher Weise in An- oder Abwesenheit von Verdünnungs-, Kondensations- und/oder katalytischen Mitteln, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, gegebenenfalls im geschlossenen Gefäß durchgeführt.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man gegebenenfalls salzbildende Endstoffe in freier Form oder in Form ihrer Salze, die sich in üblicher Weise ineinander oder in andere Salze umwandeln lassen. So

509834 / 1034

erhält man saure Endstoffe, wie Carbonsäuren oder Hydroxamsäuren, in freier Form oder in Form ihrer Salze mit Basen. Erhaltene freie saure Verbindungen können in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzen mit entsprechenden basischen Mitteln, in die Salze mit Base, z.B. Salze mit organischen Aminen, oder Metallsalze übergeführt werden. Als Metallsalze kommen vor allem Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze in Betracht. Aus den Salzen lassen sich freie Säuren in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzen mit sauren Mitteln, freisetzen. Ebenso erhält man basischen Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer Salze mit Säuren. Erhaltene Salze mit Säuren können in an sich bekannter Weise, z.B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern in die freien Verbindungen übergeführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäuren, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenylessig-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Aethansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Aethylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphtalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure; Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

2505106

- 29 -

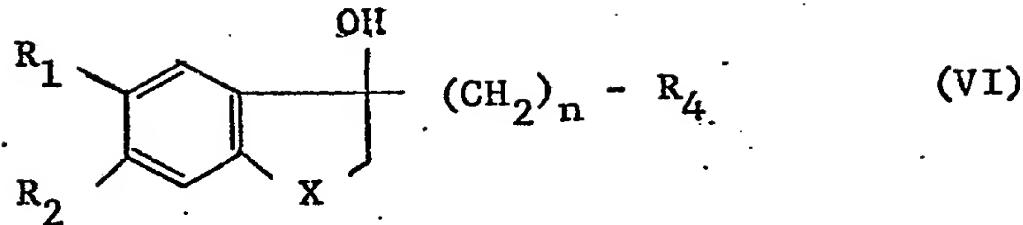
Diese und andere Salze können auch zur Reinigung der neuen Verbindungen verwendet werden, z.B. indem man die freien Verbindungen in ihre Salze überführt, diese isoliert und wieder in die freien Verbindungen überführt. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckmäßig gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgend einer Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

So kann man beispielsweise bei der Oxydation von Verbindungen der Formel III auch von einem entsprechenden Ausgangsstoff ausgehen, wörin Y der von dem Acylrest einer Carbonsäure abgeleiteten Aryl- bzw. Heteroarylmethylrest, z.B. der Formel $-\text{CH}_2\text{-R}$ ist. Dabei wird intermediär der entsprechende Hydroxymethylrest, z.B. der Formel $-\text{CH}(\text{OH})\text{-R}$ gebildet, der dann erfindungsgemäß weiteroxydiert wird.

Ferner kann man bei der oben beschriebenen Reduktion von Verbindungen der Formel IV statt von diesen auch von dem entsprechenden tertiären Alkohol der Formel

509834/1034



ausgehen, worin R_1 , R_2 , R_4 und X die angegebenen Bedeutungen haben. Bei Durchführung der Reduktion in saurem Milieu, z.B. in Essigsäure, entsteht dabei intermediär eine Verbindung der Formel IV bzw. IVa, die dann erfindungsgemäß reduziert wird.

Ferner kann man bei der Solvolyse von Verbindungen der Formel V, worin Z für eine Gruppe $-C=C=O$ steht, von dem entsprechenden Diazoketon, worin Z für eine Gruppe $\begin{smallmatrix} - \\ + \\ -CO-CH-N_2 \end{smallmatrix}$ steht, ausgehen und dieses mit Wasser, einem Alkohol, Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin umsetzen, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Katalysators, z.B. von Silber oder einer Silberverbindung, wie Silberoxid, und/oder bei erhöhter Temperatur. Dabei entsteht intermediär das entsprechende Keten, worin Z die Gruppe $-C=C=O$ ist, welche dann erfindungsgemäß zu einer gegebenenfalls veresterten oder amidierten Carboxymethylgruppe $-CH_2 R_4$ solvolytiert wird.

Weiterhin kann man bei der Oxidation von Verbindungen der Formel V, worin Z eine gegebenenfalls in Hydratform vorliegende Formylgruppe ist, von der entsprechenden Styrylverbindung oder Hydroxymethylverbindung bzw. einem Ester, derselben, z. B. mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure oder

2505106

einer Niederalkancarbonsäure, ausgehen. Dabei entsteht intermediär der entsprechende Aldehyd, welcher erfindungsgemäß weiteroxidiert wird.

Mann kan aber bei der Oxydation von Verbindungen der Formel V aber auch von einem entsprechenden Ausgangsstoff ausgehen, worin Z ein gegebenenfalls funktionell abgewandelter, z.B. veresterter, 2,3-Epoxypropionsäurerest ist. Bei Durchführung der Oxydation disproportioniert dieser Rest gegebenenfalls nach Hydrolyse zum Rest der freien Säure, zu Resten der Formeln $\text{-CH}_2\text{-COCOOH}$ und CH_2CHO , die dann erfindungsgemäß zur Carboxymethyl weiterumgesetzt wird.

Die Oxydation kann in üblicher Weise erfolgen, z.B. wie für die Oxydation von Verbindungen der Formel V vorstehend angegeben, z.B. mit Silberoxyd und Alkali, alkalischem Wasserstoffperoxyd, einer wässrigen Kaliumpermanganatlösung oder mit saurer, z.B. schwefelsaurer, Chromatlösung, bei Raumtemperatur oder erforderlichenfalls unter Erwärmern.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen in Form eines oder mehrerer der jeweils möglichen Stereoisomeren, z.B. hinsichtlich der Stellung von R_1 und R_2 als Stellungsisomere oder als Gemisch derselben und je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome als reine optische Isomere, z.B. optischen Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Stereoisomerengemische, wie Diastereo-
merengemische oder Gemische von Stellungsisomeren und/oder
Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen
Unterschiede der Beanstandteile in bekannter Weise in die
reinen Isomeren, wie Stellungsisomeren oder Diastereomeren
oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch
Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

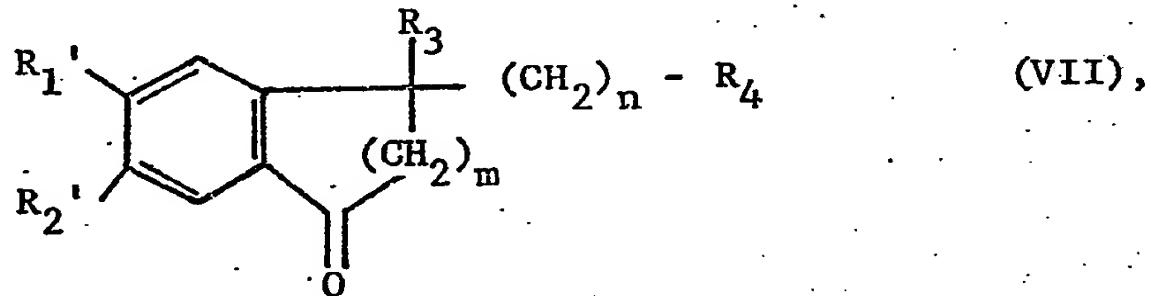
Erhaltene Racemate lassen sich nach bekannten Methoden
in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Um-
kristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit
Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen eines
Endstoffes mit einer mit dem Racemat Salze bildenden
optisch aktiven Säure bzw. Base und Trennung der auf diese Weise
erhaltenen Salze, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkei-
ten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwir-
kung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Be-
sonders gebräuchliche optisch aktive Säuren sind z.B. die D-und
L-Formen von Weinsäuren, Di-o-toluylweinsäure, Aepfelsäure, Man-
delsäure, Camphersulfonsäure oder Chinasäure. Vorteilhaft isoliert
man den wirksameren der beiden Antipoden.

Bevorzugte optisch aktive Basen sind z.B. Brucin,
Strychnin, Morphin, Menthylamin oder α -Phenyläthylamin oder
deren quartäre Ammoniumbasen. Vorteilhaft isoliert man den wirk-
sameren bzw. weniger toxischen der beiden Antipoden.

Zweckmässig verwendet man für die Durchführung der erfundungsgemässen Reaktionen solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders erwähnten Gruppen von Endstoffen und besonders zu den speziell beschriebenen oder hervorgehobenen Endstoffen führen.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, falls sie neu sind, nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

So kann man Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II beispielsweise erhalten, indem man in einer Verbindung der Formel VII



worin R_1' , R_2' , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, die Oxogruppe reduziert. Die Reduktion der Oxogruppe kann beispielsweise nach Wolff-Kishner durch Ueberführung in ein Hydrazon oder Semicarbazone und Umsetzung mit einem Alkalimetallalkoholat, z.B. Natriumaethylat, vorzugsweise unter Druck und/oder bei erhöhter Temperatur, oder nach Huang-Minlon durch Erhitzen mit Hydrazin und einem Alkalimetallhydroxid in einem hochsiedenden Lösungsmittel, wie Diäthylenglykol oder Diäthylenglykolmonomethyläther, oder durch Einwirkung von nascierendem oder katalytisch erregtem Wasserstoff, z.B. durch Umsetzung mit einem Metall, wie Zink oder Eisen, und einer Säure, z.B. Salz- oder Essigsäure, oder mit elementarem Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium/Kohle, und erforderlichenfalls bei erhöhtem Druck und/oder erhöhter Temperatur, erfolgen.

Verbindungen der Formel VII, worin n = 0, m = 1

und R₃ Wasserstoff oder Alkyl ist, können hergestellt werden, indem man einen 3-R₁'-4-R₂'-Benzaldehyd bzw. ein entsprechendes Alkylphenylketon mit einem Malonsäureniederalkylester kondensiert; an den erhaltenen Benzylidenmalonsäureester nach Art einer Michael-Addition Cyanwasserstoffsäure addiert, den erhaltenen α -Cyano- α -R₃-3-R₁'-4-R₂'-benzylmalonsäureester zur β -Carboxy- β -R₃- β -(3-R₁'-4-R₂'-benzyl)-propionsäure verseift und decarboxyliert und diese mittels Schwefel- oder Polyphosphorsäure oder, nach Ueberführung in das Chlorid mit Aluminiumchlorid, ringschliesst.

Verbindungen der Formel VII, worin n = 0, m = 2 und R₃ Wasserstoff oder Alkyl ist, können beispielsweise erhalten werden, indem man ein(en) α -R₃- α -(3-R₁'-4-R₂'-phenyl)-essigsäurealkylester oder -nitril mit einem Acrylsäurennitril oder -alkylester umsetzt das oder den erhaltene γ -Carboxy- γ -(3-R₁'-4-R₂'-phenyl)-buttersäurenitril oder -alkylester zur entsprechenden γ -Carboxy- γ -(3-R₁'-4-R₂'-phenyl)-buttersäure verseift und diese z.B. wie vorstehend beschrieben, ringschliesst.

Verbindungen der Formel II, worin n = 1 ist, können ferner ausgehend von dem entsprechenden 5-R₂'-5-R₁'-1-Indanon bzw. 6-R₂'-7-R₁'- α -Tetralon nach Reformatsky hergestellt werden, indem man sie mit einem α -Metall-, z.B. α -Zinkessigsäurealkylester zur entsprechenden Inden- bzw. 3,4-Dihydronaphthalinessigsäureester umsetzt, diesen hydriert und erforderlichenfalls verseift und/oder anderweitig funktionell abwandelt.

2505106

In analoger Weise können Verbindungen der Formel II, worin $n = 0$ ist, ferner hergestellt werden durch Umsetzung der vorstehenden 1-Indanone bzw. α -Tetralone mit Methoxymethylen-triphenylphosphoran, Hydrolyse zum Aldehyd und Oxidation desselben.

Ausgangsstoffe der Formel III können beispielsweise aus Verbindungen der bereits gezeigten Formel II hergestellt werden durch Einführung der Formylgruppe anstelle von Wasserstoff R_1' oder R_2' , z.B. nach Vilsmeyer, und/oder Umsetzung des so erhältlichen Aldehydes mit einer Metall-, z.B. der Lithiumverbindung einer Verbindung der Formel R-H.

Ausgangsstoffe der Formeln IV, IVa, IVb und VI, worin $n=1$ ist, können beispielsweise ausgehend von 5- R_2 -6- R_1 -1-Indanonen oder 1-Indanonen bzw. 6- R_2 -7- R_1 - α -Tetralonen, ihrerseits erhältlich durch Einführung des Acylrestes R_2 oder R_1 in üblicher Weise, z.B. wie für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II zu solchen der Formel I gezeigt, in die entsprechenden bereits erwähnten 5- R_2' -6- R_1 -1- Indanone bzw. 6- R_2' -7- R_1' - α -Tetralone, durch Umsetzung mit Metall-, z.B. Zinkessigsäureestern, und gewünschtenfalls Wasserabspaltung aus primär erhältlichen β -Hydroxyester der Formel VI z.B. durch Einwirkung einer Säure, wie p-Toluolsulfonsäure in Benzol, und/oder Hydrolyse des selben zur freien Säure hergestellt werden.

Gegebenenfalls als Hydrat vorliegende Aldehyde der Formel II, worin Z eine Gruppe $-(CH_2)_n-Z'$ und Z' die

509834 / 1034

gegebenenfalls in Hydratform vorliegende Formylgruppe ist, können beispielsweise ausgehend von den entsprechenden 5-R₂-6-R₁-1-Indanonen bzw. 6-R₂-7-R₁-α-Tetralonen durch gewünschtenfalls wiederholte Umsetzung mit Methoxymethylentriphenylphosphoran und Hydrolyse hergestellt werden.

Iminoäther und -ester der Formel V, worin Z - (CH₂)-Z', Z' eine Gruppe -CZ₁Z₂Z₃, Z₃ eine veresterte oder verätherte Hydroxygruppe und Z₁ + Z₂ die Iminogruppe bedeutet, können z.B. hergestellt werden durch Ringschluss einer β-Cyano-β-(3-R₁-4-R₂-phenyl)-β-R₃-essig- bzw. γ-Cyano-γ-(3-R₁-4-R₂-phenyl)-γ-R₃-propionsäure oder eines funktionellen Carboxyderivates davon, welche z.B. durch Umsetzung eines α-R₃-3-R₁-4-R₂-Benzylidenmalonesters mit Alkalimetallcyanid, Decarboxylierung und Hydrolyse oder eines α-R₃-3-R₁-4-R₂-acetonitrils mit Acrylester und Hydrolyse sowie gewünschtenfalls funktionelle Abwandlung der erhaltenen Säure hergestellt werden kann, und Umsetzung des erhaltenen Nitrils mit einer Säure zum Iminoester und gewünschtenfalls mit einem Alkohol zum Iminoäther.

Bei den vorstehend erläuterten Verfahren zur Herstellung der Ausgangsstoffe haben R₁, R₁', R₂, R₂', R₃, R₄, n und m, wenn nicht anders angegeben, jeweils die eingangs genannten, insbesondere die eingangs hervorgehobenen Bedeutungen.

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen der vorliegenden Erfindung können z.B. zur Herstellung von pharmazeuti-

schen Präparaten, z.B. zur Fieberbehandlung, zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, von nicht-infektiösen Entzündungszuständen und/oder von mittelsschweren Schmerzzuständen verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen oder im Gemisch mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z.B. oralen, parenteralen oder topischen Verabreichungen eignen. Vorzugsweise verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magensiumaluminumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Enzyme der Bindemittel und/oder Brausemischungen, oder Absorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süßmittel. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, Suppositorien oder Salben in erster Linie Fettémulsionen oder suspensionen. Die pharmakologischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel,

2505106

- 38 -

Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis etwa 75%, insbesondere von etw 1% bis etwa 50% des Aktivstoffes. Die empfohlene Tagesdosis für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter beträgt 25-250 mg.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher beschrieben. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

509834/1034

Beispiel 1

Zu einer gerührten Lösung von 20,6g 6-Methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester und 15,5g Benzoylchlorid in 200ml absolutem Methylenchlorid fügt man bei 20° in einer wasserfreien Atmosphäre portionsweise 40g feingepulvertes Aluminiumchlorid hinzu, lässt über Nacht bei Raumtemperatur weiterröhren, giesst die Reaktionslösung auf 500g Eis und extrahiert 3-mal mit je 100ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden nacheinander mit je 500ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 2n -Salzsäure und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedämpft. Aus dem Eindampfrückstand kristallisiert mit Aether-Petrolaether nach Behandeln mit Aktivkohle der 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester vom Smp. 89-91°.

Beispiel 2

Eine Lösung von 8,2g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester in 150ml Methanol wird mit 20ml 2n- Natronlauge versetzt und während 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen 100ml 2n- Salzsäure und 3-mal 100ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden neutralge-

waschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Aus dem Eindampfrückstand kristallisiert mit Aethanol-Petrolaether die 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure in Form gelber Plättchen vom Smp. 185-7°.

Beispiel 3

Eine Lösung von 12g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure in 100ml n-Butanol und 8 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wird während 6 Stunden in einer wasserfreien Atmosphäre am Rückfluss gekocht. Dann dampft man im Vakuum auf ein Volumen von ca. 20ml ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen 3-mal 100ml Methylenechlorid und 3-mal 100ml Wasser. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Eindampfrückstand kristallisiert mit Aether-Petrolaether in der Kälte der 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure-n-butylester in Form gelber Plättchen vom Smp. 43-44°.

Beispiel 4

Analog zu Beispiel 3 erhält man ausgehend von 12g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure und schwefelsaurem Aethanol den 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure-aethylester in Form gelber Plättchen vom Smp. 83-4°.

2505106

Beispiel 5

Zu einer unter wasserfreien Bedingungen gerührten Suspension von 66,8g feingepulvertem Aluminiumchlorid in 100ml Methylenchlorid tropft man bei 0° bis 10° zunächst langsam eine Lösung von 20,6g 6-Methoxy-indan-1-carbonsäure-methylester in wenig Methylenchlorid und anschliessend 46,3g p-Methylbenzoylchlorid so hinzu, dass das Reaktionsgemisch gelinde am Rückfluss siedet. Nach beendeter Zugabe wird 3 1/2 Stunden weiter zum Sieden erhitzt. Dann lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, giesst auf 500g Eis und extrahiert mit 2-mal 500ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum (zuletzt am Hochvakuum) eingedampft. Aus dem Eindampfrückstand kristallisiert mit Aether-Petrolaether in der Kälte der 5-(p-Toluoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure-methylester, der nach nochmaligem Kristallisieren aus Aethanol-Petroläther bei 74-76° schmilzt.

Beispiel 6

Analog zu der in Beispiel 2 beschriebenen Methode erhält man ausgehend von 8,5g 5-(p-Toluoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester die 5-(p-Toluoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure in Form gelber Kristalle vom Smp. 186-8° (aus Aether).

509834 / 1034

Beispiel 7

Analog zu dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren erhält man ausgehend von 19g 6-Methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester und 48g p-Chlorbenzoylchlorid den 5-(p-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester vom F. 96-98° (aus Aether-Petrolaether).

Beispiel 8

Ausgehend von 10g 5-(p-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester erhält man analog zu dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren die 5-(p-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure in Form dunkelgelber Kristalle vom Smp. 187-9° (aus Aethanol-Petrolaether).

Beispiel 9

Eine Lösung von 10g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester in 100ml Acetanhydrid wird 4 Stunden unter wasserfreien Bedingungen zum Rückfluss erhitzt. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne ein. Den Eindampfrückstand versetzt man mit 200 ml Toluol und dampft im Vakuum ein. Destillation des Eindampfrückstandes im Hochvakuum liefert in der beim $K_{p0,06} = 195-200^\circ$ siedenden Fraktion den 5-Benzoyl-6-acetoxy-indan-1-carbonsäuremethylester als farbloses Oel.

Beispiel 10

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 15,5 g 6-Methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester und 33 g Thiophen-2-carbonsäurechlorid nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes an 300 g Silicagel mit Methylenechlorid als Elutionsmittel den 5-Thenoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester vom Smp. 111-113° (aus Aether-Petroläther).

Beispiel 11

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von 4,0 g 5-Thenoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester und 20 ml 2n-Natronlauge in 50 ml Methanol die 5-Thenoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure vom Smp. 183-184° (aus Essigester-Petroläther).

Beispiel 12

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man ausgehend von 14,5 g 6-Methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester und 36,8 g o-Chlorbenzoylchlorid den 5-(o-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester vom Smp. 78-80° (aus Aether-Petroläther).

Beispiel 13

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von 8,7 g 5-(o-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure-

2505106

methylester und 27 ml 2n-Natronlauge in 100 ml Methanol die 5-(o-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure vom Smp. 188-190° (aus Essigester-Petroläther).

Beispiel 14

Zu 33 g feingepulvertem Aluminiumchlorid fügt man bei -10° unter Feuchtigkeitsauschluss langsam eine Lösung von 10,3 g 6-Methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester in 200 ml absolutem Methylenechlorid hinzu. Zu der erhaltenen Suspension tropft man unter Rühren bei -10 bis -5° innerhalb einer Stunde 21 g Benzoylchlorid hinzu. Nach beendeter Zugabe wird 1 Stunde bei -10° bis -5° weitergeführt. Dann giesst man die Reaktionsmischung auf 200 g Eis und extrahiert 3-mal mit je 50 ml Methylenechlorid. Die organischen Phasen werden vereinigt, 2-mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das überschüssige Benzoylchlorid wird unter verminderterem Druck bei 100° abdestilliert. Aus dem Destillationsrückstand kristallisiert nach Anreiben mit Aether-Petroläther der 5-Benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester vom Smp. 107-109° aus.

Beispiel 15

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von 4,7 g 5-Benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester und 20 ml n-Natronlauge in 50 ml Methanol die 5-Benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäure vom F. 126-128° (aus Aether-Petroläther).

509834/1034

Beispiel 16

Zu einer Lösung von 3,0 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester in 20 ml absolutem Dimethylsulfoxid fügt man 0,45 g Paraformaldehyd und 0,4 ml Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid (40%ig im Methanol) hinzu und röhrt unter Feuchtigkeitsauschluß 3 Stunden bei 80°. Dann lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, versetzt die Reaktionsmischung mit 100 g Eis, stellt mit Essigsäure auf $P_H = 7$ und extrahiert 3-mal mit je 50 ml Aether. Die organischen Phasen werden vereinigt, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält so den 1-Hydroxymethyl-5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester in Form eines gelben Oeles (IR-Spektrum, in CH_2Cl_2 : $\nu_{\text{OH}}: 3600 \text{cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}}: 1725 \text{cm}^{-1}$).

Beispiel 17

Eine Lösung von 2,8 g 1-Hydroxyméthyl-5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester in 12 ml 2n-Natronlauge und 50 ml Methanol wird 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann dampft man in Vakuum auf ein Volumen von ca. 10 ml ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen 2-mal 50 ml Wasser und 50 ml Aether. Die wässrigen Phasen werden vereinigt, mit konzentrierter Salzsäure auf $P_H = 1$ angesäuert und 2-mal mit je 50 ml Aether extrahiert. Die organischen Extrakte werden neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Chromatographie des Eindampfrückstandes an 100 g Silicagel mit Aether als Elutionmittel ergibt die reinen 1-Hydroxymethyl-5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure in Form gelber Kristalle vom Smp. 104-110°.

509834 / 1034

2505106

Beispiel 18

Zu einer Lösung von 8 g Indan-1-carbonsäure-methylester und 8,2 g Benzoylchlorid in 100 ml Schwefelkohlenstoff fügt man unter Röhren in einer wasserfreien Atmosphäre portionsweise 18 g feingepulvertes Aluminiumchlorid hinzu. Nach beendeter Zugabe wird 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, giesst die Reaktionsmischung auf ein Gemisch von 100 g Eis und 50 ml konzentrierter Salzsäure und extrahiert 2-mal mit je 100 ml Aether. Die organischen Phasen werden vereinigt, 2-mal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Destillation des Eindampfrückstandes im Hochvakuum liefert in der bei 165-170° (0,05 mm) siedenden Fraktion den 6-Benzoyl-indan-1-carbonsäuremethylester.

Beispiel 19

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von 13 g 6-Benzoyl-indan-1-carbonsäuremethylester und 75 ml 2n-Natronlauge in 500 ml Methanol die 6-Benzoyl-indan-1-carbonsäure vom $Kp_{0,04} = 200^\circ$ als gelbliches, zähflüssiges Oel.

Beispiel 20

Bei einer Temperatur von 15-20° unter Feuchtigkeitsauschluss leitet man in eine Lösung von 27 g rohen 5-Benzoyl-6-acetoxy-indan-1-carbonsäurechlorid in 200 ml wasserfreiem Benzol bis zur Sättigung trockenen Ammoniak ein. Dann dampft man die Reaktionslösung in Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen 200ml

509834/1034

2505106

Wasser und 3-mal 200 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch fraktionierte Kristallisation des Eindampfrückstandes aus heissem Dimethylformamid-Wasser erhält man das 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäureamid vom Smp. 205-207°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden.

Eine Lösung von 20 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure in 200 ml Acetanhydrid wird 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Eindampfrückstand mit 50 ml Toluol und dampft zur Trockne ein. Dies wiederholt man noch zweimal. Die so erhaltene rohe 5-Benzoyl-6-acetoxy-indan-1-carbonsäure wird direkt weiterverarbeitet.

Zu einer Lösung des wie vorstehend erhaltenen Rohproduktes in 200 ml wasserfreiem Benzol fügt man bei 0° 20 ml Oxalylchlorid hinzu und lässt über Nacht bei Raumtemperaturen unter Wasserausschluss stehen. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne ein. Zur vollständigen Entfernung des überschüssigen Oxalylchlorids versetzt man mit 50 ml absolutem Benzol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Dies wiederholt man zweimal. Das im Eindampfrückstand verbleibende rohe 5-Benzoyl-6-acetoxy-indan-1-carbonsäurechlorid wird direkt weiterverarbeitet.

Beispiel 21

Ausgehend von 10 g eines Gemisches von 5-Benzoyl- und 6-Benzoyl-indan-1-essigsäuremethylester erhält man analog wie in Beispiel 2

2505106

beschrieben mit 30 ml 2n-Natronlauge in 300 ml Methanol die 5-Benzoyl-bzw. 6-Benzoyl-indan-1-essigsäure vom Smp. 133-135° (aus Aether-Petroläther).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Zu einer Lösung von 10,8 g Benzoylchlorid und 11,25 g Indan-1-essigsäuremethylester in 120 ml absolutem Schwefelkohlenstoff gibt man unter Rühren in einer wasserfreien Atmosphäre portionsweise 22,9 g feingepulvertes Aluminiumchlorid. Nach beendeter Zugabe lässt man 1 Stunde bei Raumtemperatur weiterröhren. Dann giesst man die Reaktionsmischung auf 500 g Eis und extrahiert 2-mal mit je 150 ml Aether. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft. Destillation des Eindampfrückstandes im Hochvakuum liefert in der bei 165-170° (0,04 mm) siedenden Fraktion ein Gemisch der 5- und 6-Benzoyl-indan-1-carbonsäuremethylester.

Beispiel 22

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 6 g 6-Methoxy-indan-1-essigsäure-methylester und 11,5 g Benzoylchlorid den 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-essigsäuremethylester vom Kp_{0,04}=180-185° (gelbes Oel).

Beispiel 23

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von 7,5 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-essigsäuremethylester und 50 ml 2n-Natronlauge in 300 ml Methanol die 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-essigsäure vom Smp. 148-150° (aus Aether-Petroläther).

509834 / 1034

2505106

Beispiel 24

Eine Lösung vom 1,4 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-essigsäure in 300 ml absolutem Methanol wird mit 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und unter Wasserausschluss 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann dampft man im Vakuum auf ein Volumen von 5 ml ein und verteilt die Reaktionsmischung zwischen 20 ml Wasser und zweimal 20 ml Aether. Die organischen Phasen werden vereinigt, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Destillation des Eindampfrückstandes im Hochvakuum liefert in der bei 180° (0,04 mm) siedenden Fraktion den 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-essigsäuremethylester als gelbes Oel, das mit dem in Beispiel 22 beschriebenen Produkt identisch ist.

Beispiel 25

Zu einer Lösung von 10 g 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-essigsäureäthylester in 50 ml absolutem Methylenchlorid fügt man unter Rühren bei 5° portionsweise 26,6 g feingepulvertes Aluminiumchlorid und anschliessend 16,9 g Benzoylchlorid so langsam hinzu, dass die Reaktionslösung gelinde am Rückfluss siedet. Nach beendeter Zugabe lässt man 30 Minuten weitersieden, auf Raumtemperatur abkühlen und giesst die Reaktionsmischung auf 300 g Eis. Man extrahiert 3-mal mit je 100 ml Methylenchlorid, wäscht die organischen Phasen neutral, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Chromatographie des Eindampfrückstandes an 500 g Silicagel mit Methylenchlorid als Elutionsmittel liefert den 6-Hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-essigsäureäthylester vom Kp_{0,04}=190°.

509834 / 1034

2505106

-50-

Beispiel 26

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von 5,5 g 6-Hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-essigsäureäthylester und 20 ml 2n-Natronlauge in 250 ml Aethanol die 6-Hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylessigsäure in Form gelber Kristalle vom Smp. 118-120° (aus Aether-Petroläther).

Beispiel 27

In einer Suspension von 440 mg Natriumhydrid (58%-ig in Mineralöl) in 6 ml absolutem Tetrahydrofuran fügt man in Stickstoffatmosphäre unter Rühren innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 2,36 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester in 6 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu, wobei starke Gasentwicklung auftritt. Nach beendeter Zugabe fügt man nochmals 440 mg Natriumhydrid (58%-ig in Mineralöl) und 1 ml Methyljodid hinzu und lässt 30 Minuten bei 40° weiterröhren. Dann giesst man die Reaktionsmischung vorsichtig auf 50 g Eis und extrahiert 2-mal mit je 50 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden vereinigt, nacheinander mit kalter, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Eindampfrückstandes an 30 g Silicagel mit Benzol-Essigester (10:1) als Elutionsmittel liefert den 1-Methyl-5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester als farbloses Oel. (Massenspektrum: M^t : 324).

609834 / 1034

2505106

-51-

Beispiel 28

Ausgehend von 0,4 g 1-Methyl-5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester und 5 ml 2n-Natronlauge in 15 ml Methanol erhält man in analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben die 1-Methyl-5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäure vom F. 135-137° (aus Aether-Petroläther). Das Ausgangsmaterial kann folgendermassen erhalten werden:

Zu einer Suspension von 440 mg Natriumhydrid (58%-ig in Mineralöl) in 6 ml absolutem Tetrahydrofuran fügt man in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei 45° 0,75 ml Methyljodid und anschliessend innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 2,36 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-carbonsäuremethylester in 6 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu, wobei starke Gasentwicklung auftritt. Nach beendeter Zugabe flügt man nochmals 440 mg Natriumhydrid (58%-ig in Mineralöl) und 1 ml Methyljodid hinzu und lässt 30 Minuten bei 40° weiterröhren. Dann giesst man die Reaktionsmischung vorsichtig auf 50 g Eis und extrahiert 2-mal mit je 50 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden vereinigt, nacheinander mit kalter, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Eindampfrückstandes an 30 g Silicagel mit Benzol-Essigester (10:1) als Elutionsmittel liefert den 1-Methyl-5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester als farbloses Öl (Massenspektrum: M^+ : 324).

509834 / 1034

Beispiel 29

Zu einer Suspension von 8,05 g N-Chlorsuccinimid in 200 ml absolutem Toluol fügt man unter Rühren in eine Stickstoffatmosphäre bei 0° 6 ml Dimethylsulfid und anschliessend bei -25° eine Lösung von 12 g rohem 5-Hydroxymethylphenyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäure-methylester in 50 ml absolutem Toluol. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 90 Minuten bei -25° weiterröhren. Dann fügt man 8,3 ml Triäthylamin zu der Reaktionslösung, lässt während 5 Minuten weiterröhren und verteilt zwischen 2x100 ml 2N Salzsäure und 2-mal 100 ml Aether. Die organischen Phasen werden neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Eindampfrückstandes an Silicagel mit Methylenchlorid als Elutionsmittel liefert den 5-Benzoyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäure-methylester.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Lösung von 103 g 6-Methoxy-indan-1-carbonsäure-methylester in 500 ml ^{<-->} fügt man unter Rühren in einer inerten Atmosphäre bei 0° tropfenweise 90 ml Titanetetrachlorid und anschliessend innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 60 g Dichlormethyl-methyläther in 100 ml absolutem Methylenchlorid hinzu. Anschliessend lässt man 40 Minuten bei 0° und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur weiterröhren. Dann giesst man auf 1 kg Eis und extrahiert 5-mal mit je 500 ml Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im *< absolutem Methylenchlorid >*

509834 / 1034

nachträglich geändert

Vakuum eingedampft. Destillation des Eindampfrückstandes liefert in der bei 180° (0,09 mm Hg) siedenden Fraktion ein Gemisch von 5- bzw. 7-Formyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester, welches durch fraktionierte Kristallisation aus Aether-Methylenchlorid-Pentan oder durch Chromatographie an Silicagel mit Methylenchlorid als Eluens aufgetrennt werden kann.

Der 5-Formyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester schmilzt bei 82-84°.

Zu 2,4 g Magnesiumspänen, überschichtet mit wenig absolutem Tetrahydrofuran, tropft man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung von 15,7 g Brombenzol in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 1 Stunde bei 40° weiterröhren. Dann kühlt man auf Raumtemperatur ab, überführt die Reaktionslösung in einen Tropftrichter und tropft diese Lösung langsam unter Röhren in einer inerten Atmosphäre bei -10° zu 23 g 5-Formyl-6-methoxy-indan-1-carbonsäuremethylester in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach beendeter Zugabe lässt man 1 Stunde bei 0° und über Nacht bei Raumtemperatur weiterröhren. Dann giesst man die Reaktionslösung auf 200 ml einer gesättigten wässrigen Ammonchloridlösung und extrahiert 2-mal mit je 500 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, 2-mal mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Der im Eindampfrückstand enthaltene rohe 5-Hydroxymethylphenyl-6-methoxy-indan-1-car-

bonsäuremethylester (Diasteromerengemisch) wird ohne weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet.

Beispiel 30

Zu 5 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäurenitril in 50 ml Aethylenglycol fügt man 5 g feingepulvertes Natriumhydroxyd und erhitzt unter Rühren in einer inerten Atmosphäre 18 Stunden auf 160°. Dann lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, giesst auf 100 g Eiswasser und extrahiert 2-mal mit je 100 ml Aether. Die Wasserphase wird mit konz.-Salzsäure auf $P_H = 2$ gestellt und 2-mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wäscht man neutral, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Durch fraktionierte Kristallisation aus Aethanol erhält man die 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure vom F. 185-187°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

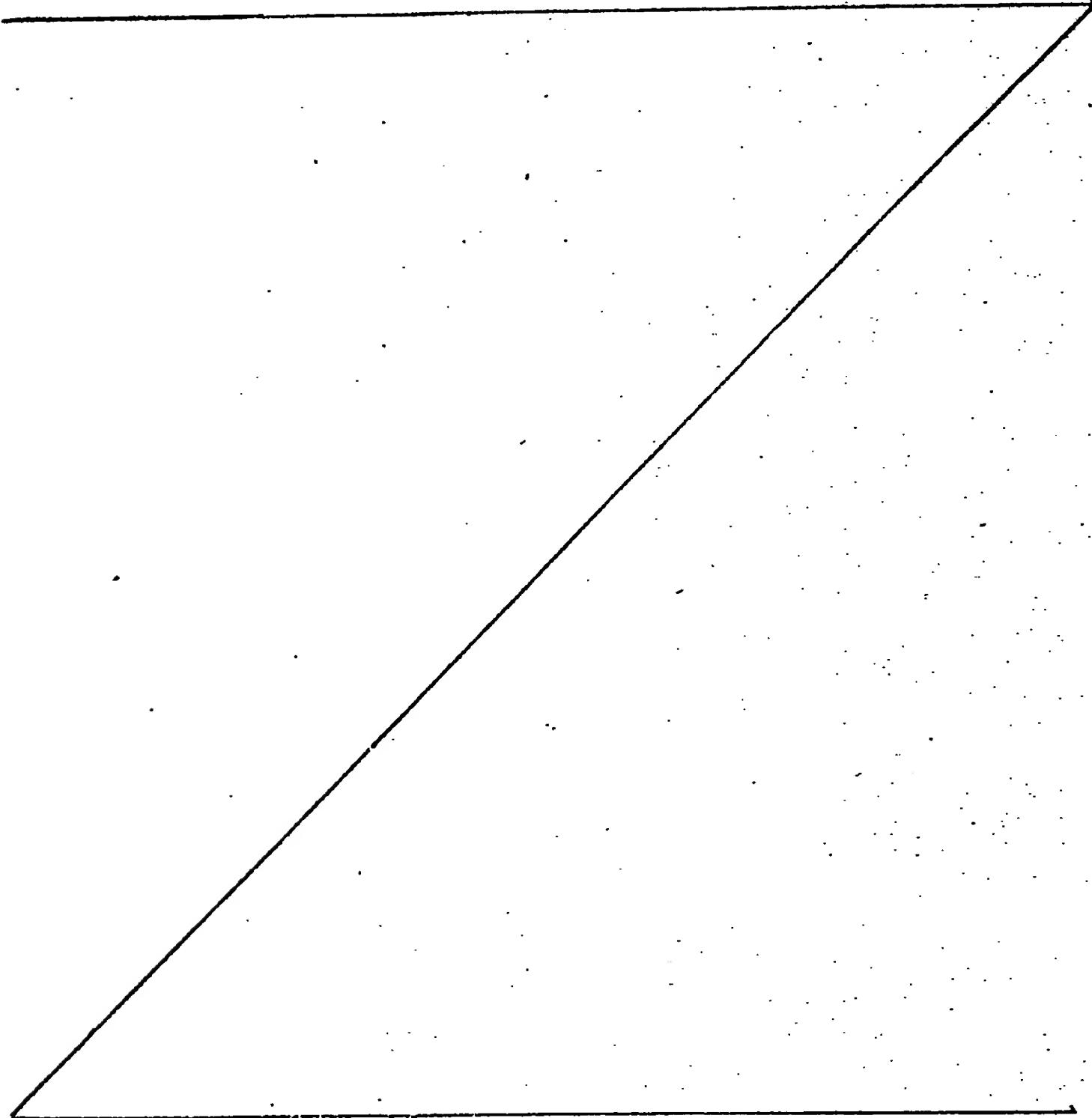
Zu 1,0 g 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäureamid fügt man 10 ml Phosphoroxychlorid hinzu und erwärmt 1 Stunde unter Wasserausschluss auf 60°. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen 2-mal 200 ml Methylenchlorid und 20 ml Wasser. Die organischen Phasen werden neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Eindampfrückstand kristallisiert mit Aether-Petroläther das 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäurenitril vom F. 90-91° (gelbe Plättchen).

• 55 •

2505106

Beispiel 31

Tabletten, enthaltend 100 mg an aktiver Substanz, werden in
folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:



509834/1034

Zusammensetzung:

5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure	100 mg
Weizenstärke	73 mg
Milchzucker	50 mg
Kolloidale Kieselsäure	13 mg
Talk	12 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	<hr/>
	250 mg
	<hr/>

Herstellung:

Die 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben.

Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5-fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

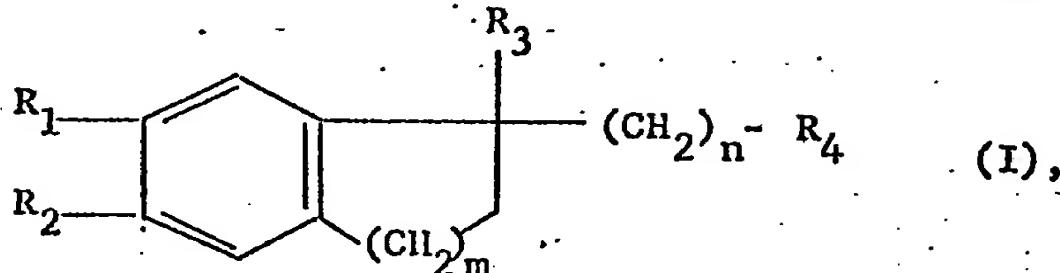
Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 250 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

. 57.

Patentansprüche

1.

Verbindungen der allgemeinen Formel I

DR. ERLEND DINNÉ
PATENTANWALT
28 BREMEN
UHLANDSTRASSE 25

worin einer der beiden Reste R_1 und R_2 den Acylrest einer Carbonsäure aromatischen Charakters und der andere Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff, Alkyl oder Hydroxyalkyl bedeutet R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxyl bedeutet, m 1 oder 2 bedeutet und n 0 oder 1 bedeutet, in freier Form oder in Form ihrer Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der beiden Reste R_1 und R_2 einen Rest der Formel $R-\text{CO}-$ bedeutet, worin R einen gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Benzoyl-, Pyridoyl- oder Thenoylrest darstellt und der andere Wasserstoff oder gegebenenfalls mit einer Niederalkancarbonsäure verestertes oder mit einem Niederalkanol veräthertes Hydroxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_3 Wasserstoff, Niederalkyl oder α -Hydroxyniederalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_4 eine gegebenenfalls

2505106

durch ein Niederalkanol, das durch einen gegebenenfalls durch Niederalkoxy, Niederalkyl, Halogen- und/oder Trifluormethyl substituierten Arylrest durch einen gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Niederalkoxy substituierten Heteroarylrest, durch Niederalkoxy oder durch Hydroxy substituiertes veresterte Carboxylgruppe oder als Aminogruppe eine Diniederalkylaminoniederalkylaminogruppe, Hydroxylamino, Hydrazino, eine Mono- oder Diniederalkylaminogruppe oder eine gegebenenfalls C-niederalkylierte Thiomorpholino-, Piperidino-, Pyrrolidino- oder N'-Niederalkylpiperazinogruppe aufweisende amidierte Carboxylgruppe bedeutet, n 0 oder 1 ist und m 1 oder 2 bedeutet.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der beiden Reste R_1 und R_2 einen Rest der Formel R-CO- bedeutet, worin R einen gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Benzoyl-, Pyridoyl- oder Thenoylrest darstellt und der andere Wasserstoff, gegebenenfalls mit einer Niederalkancarbonsäure mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verestertes oder mit einem Niederalkanol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen veräthertes Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_4 gegebenenfalls durch ein Niederalkanol, welches auch durch einen gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Chlor und/oder Trifluor-

methyl substituiertes Phenyl- oder Pyridylrest, durch Niederalkoxy oder Hydroxy substituiert sein kann, verestertes oder als Aminogruppe Hydroxylamino, Hydrazino oder eine gegebenenfalls N-mono- oder N,N-dinieralkylierte Aminogruppe aufweisende amidierte Carboxylgruppe bedeutet, n 0 oder 1 ist und m 1 oder 2 ist.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Chlor und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, Thenoyl oder Pyridoyl und der andere Wasserstoff, Acetoxy oder Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet, R_4 gegebenenfalls mit einem Niederalkoxyäthanol, einem Phenylniederalkanol, einem Pyridylmethanol, einem Hydroxyniederalkanol oder einem Niederalkanol mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen verestertes Carboxyl oder Carbamyl bedeutet, n 0 oder 1 ist und m 1 ist.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 Benzoyl, Thenoyl oder Pyridyl und der andere Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet, R_4 gegebenenfalls mit einem Niederakanol mit 1-4 Kohlenstoffatomen verestertes Carboxyl bedeutet, n 0 ist und m 1 ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Niederalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Halogen einfach substituiertes Benzoyl und der andere Hydroxy bedau-

tet, R₃ Wasserstoff bedeutet, R₄ gegebenenfalls mit einem Niederalkanol mit 1-4 Kohlenstoffatomen verestertes Carboxyl bedeutet, n 0 ist und m 1 ist.

7. 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäuremethylester.
8. 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure.
9. 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure-n-butylester.
10. 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäureäthylester.
11. 5-(p-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure.
12. 5-Benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carbonsäureamid.
13. 5-(o-Chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carbonsäure.
14. 6-Benzoyl-indan-1-carbonsäure.
15. Eine der in einem der Ansprüche 1-4 und 6 genannten Verbindungen in Form eines Isomerengemisches (Racematgemisches).
16. Eine in einem der Ansprüche 1-6 genannten Verbindungen in Form eines Isomeren (Racemates).

17. Eine der in einem der Ansprüche 1-6 genannten Verbindungen in Form eines reinen optischen Antipoden.

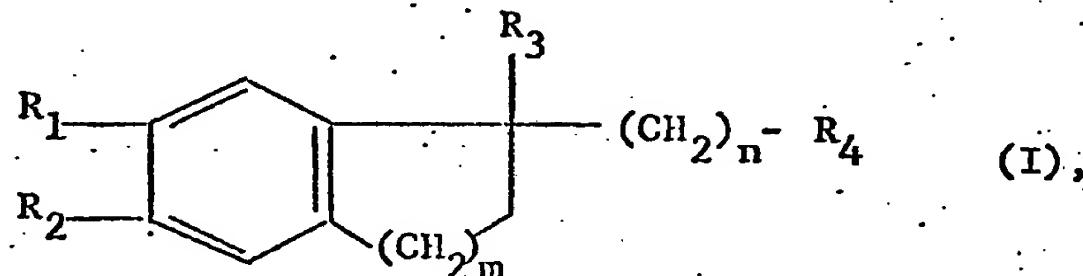
18. Eine der in einem der Ansprüche 1-17 genannten Verbindungen in freier Form.

19. Eine der in einem der Ansprüche 1-17 genannten Verbindungen in Form eines Salzes.

20. Eine der in Einem der Ansprüche 1-17 genannten Verbindungen in Form eines therapeutisch verwendbaren Salzes.

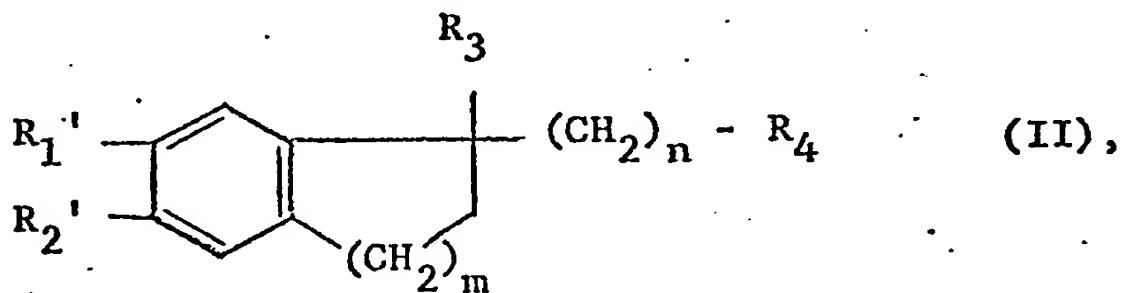
21. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine der in einem der Ansprüche 1 - 18 und 20 genannten Verbindungen zusammen mit einem pharmazeutischen Trägermaterial.

22. Verfahren zur Herstellung neuer hydroaromatische Verbindungen der allgemeinen Formel I



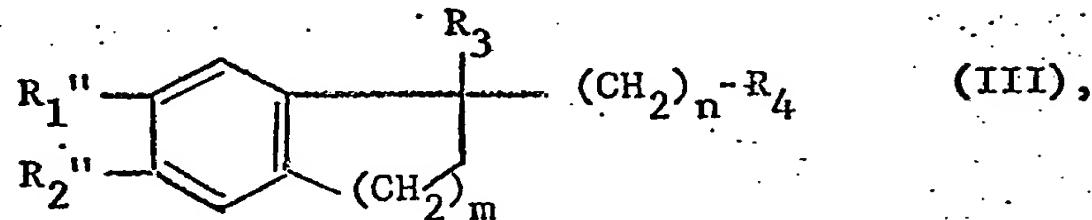
worin einer der beiden Reste R_1 und R_2 den Acylrest einer Carbonsäure aromatischen Charakters und der andere Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff, Alkyl oder Hydroxyalkyl bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxyl bedeutet, m 1 oder 2 bedeutet und n 0 oder 1 bedeutet, in freier Form oder in Form ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



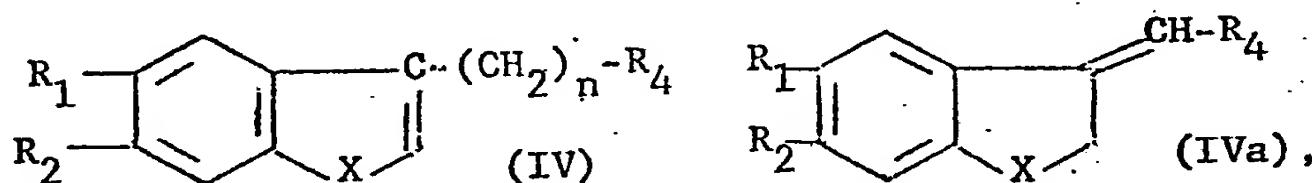
worin einer der Reste R_1 und R_2 für Wasserstoff steht und der andere Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy R_1 oder R_2 oder einen von einer Carbonsäure aromatischen Charakters abgeleiteten Acyloxyrest R_2^O oder R_1^O bedeutet, und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, den Acylrest R_2 oder R_1 einer Carbonsäure aromatischen Charakters einführt, oder

b) in einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin einer der Reste R_1'' und R_2'' Wasserstoff oder gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy ist und der andere einen zu dem Acylrest R_2 oder R_1 einer Carbonsäure aromatischen Charakters oxidierbaren Rest X bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, den Rest X zu dem Acylrest R_2 oder R_1 einer Carbonsäure aromatischen Charakters oxydiert, oder

c) in einer Verbindung der Formel IV bzw. IVa

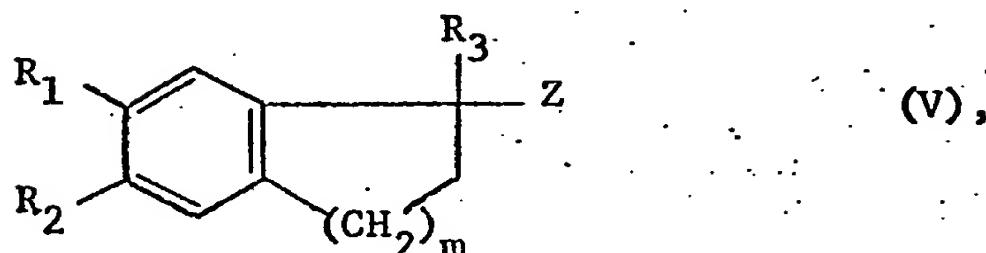


worin X eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_m$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, die Doppelbindung(en) in α , β - bzw. β,γ -Stellung zu R_4 und/oder gegebenenfalls im Rest X reduziert, oder

64.

2505106

d) in einer Verbindung der allgemeinen Formel V



worin Z einen in eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$ überführbaren Rest bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und m die angegebenen Bedeutungen haben, Z in eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$ überführt, und wenn erwünscht, in erhaltenen Verbindungen im Rahmen der Definition der Endstoffe Substituenten einführt, umwandelt oder abspaltet und/oder erhaltene Isomerengemische in die reinen Isomeren auftrennt und/oder erhaltene Racemate in die optischen Antipoden aufspaltet und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder eine erhaltene freie Verbindung in eines ihrer Salze überführt.

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder unter den Reaktionsbedingungen bildet.